



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Factores de riesgo asociados a mortalidad en un brote de tos ferina en el Hospital Infantil del Estado de Sonora”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. ANETTE ORTEGA MORENO

Hermosillo, Sonora a 16 de Agosto de 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Factores de riesgo asociados a mortalidad en un brote de tos ferina en el Hospital Infantil del Estado de Sonora”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. ANETTE ORTEGA MORENO

DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. VICTOR MANUEL CERVANTES

DIRECTOR GENERAL DEL HIES

ASESORES

**DR. ROBERTO DORAME CASTILLO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA**

**DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA**

Hermosillo, Sonora a 16 de Agosto de 2010

Agradecimientos

Agradezco primeramente a Dios por llenar mi vida de dicha y de bendiciones.

Mis padres que son el pilar principal de mi vida, que me han apoyado tanto, en todas mis ideas que aunque a veces parezcan algo descabelladas ellos siempre están ahí conmigo.... Los adoro!

A mi hijo Christian Ricardo por que en tí encontré un amor incondicional y le diste sentido a mi vida. Gracias por saber esperar y entender.

A mis hermanos Laura, Miguel Angel y Alfredo que influyeron mucho en mi decisión de tomar esta carrera, por su cariño, además de su apoyo tanto moral como económico.

Gaby, Alay, Marcela y Lety, que son como mis hermanas que siempre han estado en los momentos más felices de mi vida, y por qué no, también en los días difíciles

Mis amigos Giuseppe, Srul, Ale, Myrenia, Abad, Dara, Mayra, Saúl, Daniel, Orlando, Alex, Sandra y Karina con quienes he compartido muchos momentos que siempre llevaré en mi corazón.

Mis maestros Dr. Cano, Dr. Dorame, Dra. Durazo Arvizu, Dr. Bojorquez, Dr. García, gracias por su disposición, amistad y ayuda brindadas.

Índice

Resumen.....	5
Marco Teórico.....	6
Planteamiento del Problema.....	48
Justificación.....	49
Pregunta de Investigación.....	50
Objetivos.....	51
Material y Métodos.....	52
Resultados.....	53
Discusión.....	61
Conclusiones.....	64
Bibliografía.....	66
Anexos.....	70

Resumen

INTRODUCCION: La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública mundial. En países desarrollados, a pesar de la vacunación universal en la infancia, se ha observado un aumento de casos en ciertos grupos de edad, como lo son adolescentes y adultos jóvenes, así como la etapa de lactante, presentando éstos las mayores tasas de hospitalización, complicaciones graves y mortalidad

OBJETIVO: Conocer los factores de riesgo asociados a mortalidad en un brote de tos ferina en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron 44 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tos ferina, en el periodo comprendido de Diciembre de 2008 y Septiembre de 2009 que estuvieron hospitalizados en el HIES. Se eliminaron 2 pacientes ya que fueron referidos a otro hospital y 1 paciente fue atendido en la consulta externa. Se vaciaron los datos en un formato pre-elaborado, para posteriormente realizar el análisis estadístico.

RESULTADOS: 18 pacientes (44%) resultaron con cultivo positivo para *Bordetella pertussis*, y hubo un total de 6 defunciones (15%), solo una con resultado positivo, el resto fue por asociación epidemiológica. Se encontraron a 3 padres también con cultivo positivo, aun a pesar de que el paciente resultó negativo. Como datos de mal pronóstico se encontró edad menor de 2 meses, con inmunización parcial o ausente, leucocitosis y plaquetosis.

CONCLUSIONES: Se observaron datos similares a los descritos en la literatura, afectando a los lactantes menores y recién nacidos, sin predominio de sexo, con esquema de vacunación nulo o incompleto para su edad. Es necesario tener medidas preventivas, tales como la vacunación. Insistir en el primer nivel de atención sobre la necesidad de vacunar a todos los niños, y que es muy necesario también el uso de vacunas en adolescentes y adultos jóvenes tal como ya se está implementando en algunos países por que se ha visto que se vuelven los principales portadores de la bacteria *Bordetella pertussis* al descender en ellos los niveles de anticuerpos protectores y si bien no enferman o su cuadro es muy leve si sirven como medios de transmisión de la infección. No existe una relación entre el tiempo de evolución y la presencia de complicaciones y muerte de los pacientes, si no que más bien radica en la evolución clínica y requiere de una monitorización de los análisis de laboratorio y que ante la sospecha de un síndrome coqueluchoide es necesario iniciar tratamiento antibiótico inmediato lo que ayuda a acortar el tiempo de estado pero también a mejorar la evolución del paciente, hipertensión pulmonar secundaria y que amerita medidas urgentes de manejo ya que pone en peligro la vida del paciente.

Marco Teórico

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública mundial. En países desarrollados, a pesar de la vacunación universal en la infancia, se ha observado un aumento de casos en ciertos grupos de edad, como lo son adolescentes y adultos jóvenes, así como la etapa de lactante, presentando éstos las mayores tasas de hospitalización, complicaciones graves y mortalidad. (1)

HISTORIA

A diferencia de otras enfermedades epidémicas como la viruela y poliomielitis, la tos ferina no tiene crónicas en la historia antigua. Es posible encontrar algunas descripciones en Francia en el siglo XV, pero la primera epidemia fue descrita en París en 1578. El médico inglés Thomas Sydenham, en 1679, agrupó estos síntomas bajo el nombre *pertussis*, refiriéndose a la violenta tos que la caracteriza. En 1906, Bordet y Gengou por primera vez aislaron su agente etiológico, *Bordetella pertussis*. Debido al impacto epidémico de la enfermedad, el desarrollo de vacunas fue prioritario, existiendo vacunas atenuadas ya en la década de los 30's, en Europa y más tarde en Estados Unidos. (2)

La tos ferina es una enfermedad aguda, infecto-contagiosa caracterizada por accesos de tos paroxística. Causada por *Bordetella pertussis*, bacilo Gram negativo, muy pequeño, inmóvil, encapsulado y difícil de cultivar en el exudado de

las vías respiratorias altas. Otros gérmenes pueden producir un cuadro clínico muy parecido al originado por *Bordetella pertussis*, tales son *Bordetella parapertussis* o *bronchiséptica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* y posiblemente algunos adenovirus. Es por ello por lo que muchas veces es preferible hablar de síndrome *coqueluchoide*, si bien es verdad que el cuadro clínico causado por estos últimos gérmenes, suele ser más leve y de menor duración que el ocasionado por *Bordetella pertussis*.

El hombre es el único huésped conocido de *Bordetella pertussis*. El contagio se produce por la vía aérea, por contacto directo con el enfermo a través de gotitas provocadas por la tos o los estornudos procedentes de pacientes enfermos, siendo suficiente una breve exposición. Se han descrito casos de infección asintomática o portadores sanos, pero es poco probable que constituya un factor importante en la transmisión. No existe inmunidad transmitida por la madre, por lo que la tos ferina puede presentarse en el recién nacido y lactante pequeño en los cuales la enfermedad suele ser grave y atípica en sus manifestaciones. (3)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de tos ferina en Estados Unidos aumentó en un 50% de la década de 1980 a 1990, principalmente en menores de 4 meses y adolescentes. En todo el mundo, la tosferina es una causa importante de infección y mortalidad, con 20 a 40 millones de casos y 200 000 a 400 000 muertes al año. La mayoría de estos casos y muertes se producen en lactantes. (4)

A nivel mundial, la tos ferina se encuentra entre las 10 principales causas de mortalidad en la niñez y causa un estimado de 294.000 defunciones pediátricas cada año, principalmente entre los lactantes no vacunados. Los índices de tosferina reportados en lactantes y la mortalidad asociadas por infección por *Bordetella pertussis* se han incrementado en Estados Unidos y en otros países industrializados a lo largo de las últimas décadas. La severidad desproporcionada de la infección de *Bordetella pertussis* en lactantes se ha reconocido por más de 100 años, sin embargo, la complicación clínica más catastrófica de la tos ferina en niños es la hipertensión pulmonar de difícil manejo la cual no se informó hasta el año de 1993. La hipertensión pulmonar refractaria, que lleva a insuficiencia cardíaca y shock, ahora se reconoce como un problema mortal frecuente en los lactantes con tos ferina. (5)

Bordetella pertussis, agente causal de la tos ferina, es un patógeno humano estricto con ningún animal conocido o medio ambiente de reservorio. La vacunación ha reducido drásticamente la incidencia de la enfermedad, pero el microorganismo continúa circulando en la población humana. Los casos graves se observan principalmente en lactantes y los niños que no han sido adecuadamente inmunizados. La Organización Mundial de la Salud define tos ferina basada tanto en los síntomas clínicos (un mínimo de 2 semanas de tos paroxística) y en la confirmación de la infección mediante pruebas de laboratorio. Los síntomas clínicos de la tos ferina son menos graves en individuos vacunados, sin embargo, los individuos con enfermedad leve pueden servir como

reservorios de bacterias y actúan como una fuente importante de transmisión altamente susceptible en la población pediátrica. (6)

La transmisión es por vía respiratoria, y es más contagiosa antes de la aparición de los primeros síntomas, y se extiende al menos 2 semanas después del inicio de la tos. La reemergencia de esta patología en los últimos años ha ocurrido incluso en países con buenas coberturas de vacunación, aumentando los casos registrados sobre todo en adolescentes y adultos. Se ha visto que la inmunidad vacunal conseguida en la infancia disminuye con el tiempo. La ausencia de refuerzo natural por el descenso marcado de la patología ha provocado que un grupo de población formada por adolescentes y adultos jóvenes sean susceptibles a la enfermedad.

Éstos últimos precisamente suelen estar más en contacto con el grupo más vulnerable para la tos ferina grave, como son los lactantes, con cobertura vacunal ausente o parcial a esta edad. La frecuente ambigüedad de las manifestaciones en lactantes, adolescentes y adultos, hacen que la sospecha clínica no sea tan evidente y la dificultad para la confirmación etiológica puede contribuir a subestimar la incidencia actual. (1)

Al menos 400,000 niños mueren en el mundo anualmente por tosferina. La mayoría de la tosferina provoca enfermedad grave y defunciones que ocurren en muchos lactantes. (7)

FACTORES DE RIESGO

La tos ferina se debe sospechar en cualquier muerte infantil asociado a leucocitosis, bronconeumonía, o hipertensión pulmonar refractaria, especialmente en niños menores de 4 meses. Los informes proporcionados por diagnóstico anatomopatológico y la evaluación de pacientes con infección mortal por *Bordetella pertussis* puede ayudar a afinar el enfoque epidemiológico de tos ferina en infantes. (5)

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) es una causa frecuente de muerte entre este grupo de edad. La incidencia de SMSL en la mayoría de las zonas de Europa es 0.5 a 2 casos por cada 1 000 nacidos vivos, con una disminución notable en la última década, probablemente debido a las campañas para reducir los índices de muertes asociadas con los factores de riesgo. Existe un número de factores de riesgo biológicos y epidemiológicos, como la posición prona, hipertermia, el abuso de nicotina durante el embarazo, y el cubrir la cabeza del lactante aunque aun no queda claro cómo interactúan y los detallados mecanismos fisiopatológicos.

Se ha observado una relación entre la epidemia de tos ferina y síndrome de muerte súbita del lactantes, ya que se ha observado que la apnea es una complicación común de la tos ferina en lactantes. En un intento de evaluar la frecuencia de cómo el SMSL es causado por tos ferina, se realizó un estudio donde se obtuvieron muestras de tejido nasofaríngeo postmórtem en colaboración con varios institutos alemanes de medicina legal. Sin embargo, con la reacción en

cadena de la polimerasa (PCR), se encontró evidencia de infección con tos ferina en 9 de 51 muertes por muerte súbita del lactante (18%).

El concepto “infección” como factor en SMSL es apoyado por una serie de observaciones, que incluye la distribución estacional de la incidencia de SMSL, con picos durante el invierno, la alta incidencia de infecciones simultáneamente con las del tracto respiratorio superior entre los lactantes que mueren a causa de SMSL, la edad pico de 3 a 4 meses cuando los niveles de inmunoglobulina G en los lactantes puede llegar a su punto más bajo, causado por la disminución en los niveles de anticuerpos maternos adquiridos pasivamente y a una producción insuficiente de sus propios anticuerpos, la asociación con la nicotina y su uso dentro del hogar, predispone a los niños a infecciones respiratorias como otitis media. Un número de diferentes virus y bacterias han sido sugeridos como agentes causantes de muerte súbita, que se resumen por Blackwell y Weir. Entre los microorganismos, destaca *Bordetella pertussis* que podría ser sospechosa por varias razones, según se indica: 1) Infecciones por *B. pertussis* en la infancia se asocian frecuentemente con episodios de apnea, que en ocasiones ponen en peligro la vida y si conduce a la muerte pueden ser reportados como SMSL. 2) La evidencia epidemiológica indica que este síndrome se asocia con la infección por tos ferina. Se examinaron las defunciones infantiles por causas respiratorias post-perinatales y SMSL en Inglaterra y Gales entre 1968 y 1984. Durante un brote de tos ferina entre 1977 y 1980, estimaron un aumento del índice de mortalidad de 460 a 700 muertes por no diagnosticarse, del mismo modo, se calcula un aumento de 362 muertes infantiles por tos ferina que se han clasificado como “causadas por

otras enfermedades respiratorias infecciosas" durante la misma epidemia. Los datos recientes de Suecia y Noruega indican una correlación directa entre la incidencia de tos ferina y la aparición de SMSL. En Noruega, donde (a diferencia de Suecia) los niños fueron inmunizados contra la tos ferina de manera rutinaria durante el período de estudio se ha producido una correlación significativa sólo durante un brote de la tos ferina y no durante el período de estudio. 3) Con hallazgos anteriores, en la cual el ADN de *B. pertussis* fue detectado en la nasofaringe de 9 de 51(18%) lactantes consecutivamente con muertes súbitas inesperadas lo que sustenta un posible papel de este organismo en SMSL.

Se presentó el primer estudio prospectivo, controlado que investigo los posibles motivos en la SMSL. Meticulosas autopsias, incluyeron la evaluación histológica piezas de órganos, y el uso de PCR para detectar *Bordetella pertussis* en tráquea y nasofaringe. Los resultados generales (por ejemplo, el género y la distribución por edad) fueron los esperados. La mayoría de los casos fueron catalogados como SMSL, es decir, ninguna causa posible de la muerte se había encontrado con una historia clínica cuidadosa, la investigación de la escena de la muerte y la autopsia. El segundo grupo más numeroso fueron lactantes a quienes se le diagnosticaron infecciones respiratorias. El hallazgo de varios casos, que habían sido diagnosticados de otra manera, en la necesidad de autopsias después de las muertes infantiles súbitas, curiosamente, todos los casos de infección por *Bordetella pertussis* producido entre los lactantes con un diagnóstico de muerte súbita o muerte atribuible a la infección respiratoria. Se encontró una mayor proporción de recién nacidos prematuros, disminución de la media de peso al

nacer, y mayores índices de infección de vías respiratorias en el período de 4 semanas antes de la muerte entre los niños fallecidos, en comparación con los sujetos de control.

Un estudio reciente sugiere que la inmunización con la vacuna DPT contra la tos ferina también induce anticuerpos que da reacción cruzada con toxinas pirógenas estafilocócicas, que se han implicado en varios casos de SMSL (8)

Más de la mitad de los casos graves que requieren de hospitalización en unidades de cuidados intensivos se manifiesta en los lactantes de edad menor como para ser vacunados. La mayoría de las complicaciones graves y defunciones relacionadas a tosferina son observadas en este grupo de edad.

La tos ferina es una enfermedad mediada por toxinas asociada con varios factores de virulencia incluyendo la toxina pertussis (TP) explicando la extensa variación en la enfermedad severa. La TP tiene múltiples actividades biológicas comprobadas, algunas que pueden explicar las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La tosferina severa y mortal ha sido correlacionada con el grado de linfocitosis, una clara manifestación de la TP. Identificamos varios factores de riesgo de mortalidad por ejemplo periodo de incubación corto, presentándose como neumonía, leucocitosis y necesidad de soporte circulatorio.

La enfermedad entre los adolescentes y adultos representa un importante reservorio de *Bordetella pertussis*, y la administración de dosis de refuerzo de esta población podría prevenir la transmisión y la gravedad de la enfermedad en los

lactantes. El curso clínico de la tosferina en niños inmunizados tiende a ser más leve.

Adelantar el esquema de vacunación actual para aplicar la primera dosis antes de 2 meses de edad podría ser útil, por otra parte una comprensión más profunda de las bases moleculares de la infección por tos ferina podría ofrecer medios para los nuevos tratamientos. Información de utilidad adquirida del más nuevo proyecto del genoma completo de *Bordetella*, podría ayudar a entender mejor a este microorganismo y su relación con el huésped humano. (9)

La incidencia de tosferina ha aumentado drásticamente desde la introducción y el uso generalizado de la vacuna, pero un resurgimiento ha sido reportado en la década pasada en Canadá y Estados Unidos, particularmente entre adolescentes y adultos. El pico de incidencia y la mayoría de las defunciones ocurrieron en lactantes, la mayoría de los de cuales son de edad mucho menor para tener completo el esquema de vacunación contra la tosferina. En Canadá se utiliza la vacuna acelular contra la tosferina y ha dado lugar a mejorar el control en niños de edad preescolar pero no han disminuido los índices en niños menores de 6 meses de edad. (10)

Mientras que el uso precoz de la vacuna de células enteras mostró alta efectividad en reducir la incidencia de casos detectados de tos ferina en Estados Unidos en la década de 1970, existió una reactivación de la enfermedad documentado en los últimos 15 años. También es conocido que, a pesar de altas coberturas de vacunación para la inmunización primaria en lactantes y niños, la

tos ferina aun persiste como problema mundial con una mayor incidencia en muchos países incluyendo Argentina, Australia, Canadá, Italia, Japón, Suiza y los EE.UU. También se estableció que en los últimos años hay un cambio general en la distribución por edades de la tos ferina, con significativa fuente de infección para los recién nacidos y lactantes. Los datos del proyecto EUVAC-NET, una red de vigilancia epidemiológica y control de enfermedades transmisibles en la Comunidad Europea, demuestran que entre 1998 y 2002, la tasa de incidencia de la enfermedad se mantuvo estable, a un índice elevado entre los niños menores de 1 año de edad. Sin embargo, estos datos indican que la tasa de incidencia entre los adultos se duplicó en 5 años. Del mismo modo, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los datos de vigilancia 1990-2003 demuestran que la incidencia de tos ferina entre los adolescentes ha aumentado sustancialmente a casi 10 veces. Por otra parte, al comparar las tasas de la enfermedad de tos ferina en el período 1990-1993, los últimos datos de los CDC de 2004 revelan un aumento de casi 19 veces en el número de casos en personas de 10-19 años de edad y un aumento de 16 veces en las personas mayores de 20 años de edad. Varios factores se han propuesto como base la creciente incidencia de esta enfermedad, incluyendo disminución de la inmunidad relacionando manifestaciones atípicas.

Cuando las personas contraen la enfermedad después de disminuir su inmunidad, sus manifestaciones de enfermedad son frecuentemente atípicas. Como tal, su enfermedad es a menudo subdiagnosticada. Tal subdiagnóstico plantea un problema de salud pública potencialmente grave, puesto que esas

personas no tratadas con tos prolongada continuaran transmitiendo la enfermedad sin saberlo, a otras personas.

Por último, se ha propuesto que el incremento en las tasas de incidencia puede ser también una ejecución de vigilancia reforzada, así como mejores y más sensibles técnicas de diagnóstico de laboratorio (por ejemplo PCR), éstas técnicas permiten el diagnóstico de casos que probablemente habría sido perdido en ocasiones previas. Sin embargo, es importante señalar, que las evaluaciones actuales pueden ser, en todo caso, una escasa representación de la verdadera incidencia de la enfermedad. En primer lugar, el diagnóstico clínico de tos ferina se complica por la baja sospecha clínica, especialmente entre los adolescentes y adultos. En segundo lugar, acompañada la tos prolongada suelen ser la única manifestación clínica, a través del tiempo, estos adolescentes y adultos, finalmente buscan atención médica, a menudo es demasiado tarde para el cultivo o la detección por PCR del microorganismo, por lo tanto, probablemente resulta una pérdida del diagnóstico. Por otra parte, la amplia heterogeneidad en la expresión de la enfermedad, la modificación de la enfermedad mediante la inmunización, infección mixta, definición incierta, insensible no estandarizada, mala ejecución, o la falta de pruebas de laboratorio disponibles, complican aún más el diagnóstico médico.

Si bien la clásica o típica tos ferina puede ser fácilmente reconocida, se observa con menor frecuencia desde que inicio la inmunización general. En cambio, la tos ferina atípica, por lo general se caracteriza por la ausencia de estridor y, a menudo

una duración algo más corta de la tos, es más común que la tos ferina clásica entre los adolescentes y los adultos. Los niños vacunados, que sean PCR positivo para tos ferina pueden ser asintomáticos, independientemente de si un individuo presenta signos y síntomas clásicos de tos ferina o uno más prolongado, tos atípica, la tos ferina no se puede sospechar por la idea errónea entre muchos médicos de que es una enfermedad infantil. La aparición acompañada de otras infecciones como la *Influenza A o B*, *adenovirus*, y el *Virus Sincitial Respiratorio* también puede complicar el diagnóstico clínico. De hecho, Sutter y Cochi informan que en los EE.UU., se estima que sólo el 11,6% de casos de tos ferina fueron reportados en realidad. Así múltiples instituciones, clínicos y factores de laboratorio, disminuyen la verdadera evaluación de la incidencia de tos ferina, y los datos actuales son claramente una estimación del verdadero peso de enfermedad.

(11)

Los niños sin esquema de inmunización completo constituyen un grupo de alto riesgo para la infección por *Bordetella pertussis*. En estos pacientes la tos ferina puede en ocasiones evolucionar hacia un shock cardiogénico caracterizado por taquicardia persistente, hipotensión arterial, hipoxemia y acidosis metabólica, con una muy elevada letalidad.

Conocer a los grupos de riesgo de tos ferina, junto con sospechar y sospechar oportunamente una potencial evolución grave, ya sea mediante parámetros clínicos (taquicardia mantenida, hipotensión arterial) y de laboratorio (leucocitosis

en incremento, objetivación de hipertensión pulmonar) nos debe motivar a efectuar acciones terapéuticas distintas a las habitualmente empleadas hasta la fecha. (12)

Hay factores de riesgo de mortalidad conocidos en la tos ferina, como son edad menor de 6 meses, prematurez e inmunización incompleta, además de existir evidencias de que la presencia de neumonía y leucocitosis implican una peor sobrevida. Los niños con inmunización incompleta que presentan la asociación de hiperleucocitosis, taquicardia, hipoxemia y acidosis en el curso de un coqueluche son los que desarrollan una hipertensión pulmonar refractaria, de desenlace probablemente fatal. (13)

La aparición de tos ferina es muy lento, y las personas a menudo resguardan los microorganismos durante semanas antes de mostrar síntomas. Este tiempo es suficiente para desencadenar la respuesta de anticuerpos, haciendo el diagnóstico serológico de tos ferina especialmente eficaz. Hasta hace poco, solo los niños recibían la vacuna contra tosferina. La inmunización de los adolescentes se ha introducido en ciertos países, y la inmunización de los adultos se ha estado considerando. La TP (toxina pertussis) y la FHA (Filamentos de hemaglutinina) se incluyen más en la presentación de vacuna acelular y no son susceptibles de ser utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad en las personas vacunadas recientemente. Además de la TP y FHA, se han examinado las sensibilidades y especificidades de IgA e IgG en las respuestas de anticuerpos séricos a *Bordetella* y antígenos de *pertussis* que no se utilizan actualmente en la vacuna acelular de tos ferina. (6)

Aunque la cuestión de un aumento real en la incidencia de tosferina es importante, no es la cuestión más importante. La tosferina en adolescentes es un problema de salud significativo; hasta la semana 42 en 2004, casi 40% del estimado 11.546 de casos reportados en EU en los 10-19 años de edad. Por otra parte, adolescentes con tosferina a menudo tiene síntomas marcados, todos experimentan tos (usualmente tos paroxística) de esta más de la mitad es emetizante, un tercio tiene pérdida de peso, tres cuartas partes tiene trastornos del sueño, y después de 100 días, más de la tercera parte continuaban con tos. Por lo tanto el refuerzo de la vacuna de tosferina para adolescentes se necesita para prevenir esta morbilidad en este grupo de edad y limitar potencialmente la propagación de la enfermedad a población susceptible, particularmente niños que son también de menor edad para ser cubiertos por la vacuna completamente.

Al igual que otras enfermedades graves, la tosferina es prevenible por la Inmunización sistemática de los niños. Tras el uso generalizado de vacuna de células enteras contra la tosferina incluida en la DPT en 1940, el promedio de la incidencia de tosferina disminuyó de 150-100.000 a 1-100.000 a través de 1980. Sin embargo este decline no fue sostenido, desde 1980 el número de casos reportados ha sido gradualmente incrementado en todos los grupos de edad a pesar del estable o incrementado índice de vacunación, mayor incremento ha sido en adolescentes y adultos jóvenes. En 1996 la vacuna contra la difteria menos reactogénica, vacuna contra el tétanos y la vacuna acelular contra la tosferina fueron aprobadas y recomendadas para su uso rutinario en niños y lactantes, reemplazando a la vacuna de células enteras contra la tosferina y la difteria y

toxóide tetánico totalmente en EU. Durante 1990 la incidencia de tosferina se mantuvo estable durante los 5 y 11 meses de edad. Sin embargo los brotes de tosferina incremento entre los adolescentes, probablemente por pérdida de la inmunidad contra tosferina.

Actualmente, los bajos niveles de anticuerpos para los antígenos de tosferina son representados en el suero materno, aunque cuando los anticuerpos están disponibles, esta efectividad se transfiere a través de la placenta.

Las razones del incremento de la incidencia de la tosferina son múltiples. Perfeccionamiento en el diagnóstico y notificación de casos de tos ferina han jugado un papel importante. Además se ha demostrado previamente que la inmunidad inducida por la vacuna, inmunidad para la tos ferina se debilita 5 -10 años después de la administración con vacuna células de enteras. Durante un brote en la comunidad de Michigan, se determino que la población más susceptible fueron personas para quienes habían transcurrido 12 o más años de aplicada la vacuna con células enteras contra la tosferina. La tasa de ataque fue 95% en estas personas, mientras que los recientemente vacunados ha sido mucho más baja. En otro estudio similar evaluó la eficacia de la vacuna contra la tosferina 1-7 años después de la administración, la significativa disminución de la inmunidad se noto 4 años después de vacunarse.

Los títulos de los anticuerpos contra la TP y filamentos de hemaglutinina fueron medidos en 585 muestras recabadas de personas sanas 1-65 años de edad. El incremento de títulos de anticuerpos para ambos antígenos se observaron en

personas de 4-6 años de edad, correspondiente a la 5ta dosis de Difteria, Toxoide tetánico y vacuna acelular contra la tosferina otorgada en ese tiempo. Quizá los títulos de anticuerpos rápidamente disminuyen. Por tanto a los 13-16 años de edad, incrementen los títulos de anticuerpos de la TP y los filamentos de hemaglutinina, impulsando la producción de anticuerpos por medio de producción natural de estos durante la infección en la etapa de adolescente. Después de los 30 años de edad los títulos de anticuerpos se nivela y comienza a descender de nuevo. Este dato sugiere que la última vacunación a los 4-6 años de edad, aumentos en los títulos de anticuerpos durante la etapa adolescente refleja la exposición natural a *Bordetella pertussis*.

Aunque la vacuna acelular contra tosferina parece proporcionar mayor duración celular que la respuesta de inmunidad humoral. La pérdida de inmunidad después de la administración con vacuna acelular contra tosferina probablemente ocurre. La vacunación de refuerzo ha demostrado ser segura y eficaz en estudios recientes garantizados por el instituto nacional de la salud. (14)

En adultos particularmente en los padres, son la más importante fuente de infección para los niños. Las personas enfermas son más contagiosas durante la fase *catarral inicial*, y las 2 primeras semanas de tos espasmódica, pero pueden permanecer contagiando por más de 6 semanas, especialmente en el caso del niño no vacunado. Una posible causa es que los adultos y adolescentes que se infectan por la disminución vacuna o enfermedad inducida por la vacuna, actúa como reservorio de infección y transmisión de infección a no vacunados o niños

parcialmente vacunados. En Australia un estudio nacional identificó una presunta fuente de infección en el 60% de 110 niños hospitalizados de quien el 60% fueron los padres. Los padres se han identificado como una común fuente de infección en un estudio basado en un hospital francés. En un estudio de la transmisión en el hogar hecho en Brasil, tres cuartas partes de los niños menores de 6 meses de edad fueron contagiados por personas de más de 11 años de edad. Además de los padres otros adultos en estrecha relación con los lactantes como abuelos y trabajadores de la salud también pueden ser responsables de la transmisión.

El polimorfismo de la cepa, sugiere que Bordetella se ha adaptado a expresar TP Y PRN Pertactina en cepas distintas de las vacunas, con la consecuente reducción en la efectividad de la vacuna, en los países bajos y Finlandia. (15)

En los últimos años se ha comprobado que los adolescentes y adultos, por perder la inmunidad con la vacuna con el paso del tiempo, pueden contraer la enfermedad, también con una clínica a veces diferente a la típica, y pueden ser fuentes de contagio para los niños pequeños susceptibles. El 60% de los casos se presenta antes de los 5 años, aunque una proporción importante 30-40% aparece en los primeros 3-6 meses de la vida sobre todo en los no vacunados o no vacunados completamente. La contagiosidad de la enfermedad es máxima en el comienzo de la misma -fase catarral- antes del inicio de la tos paroxística. Posteriormente disminuye en gran medida, aunque puede persistir durante las 3-4 semanas siguientes al comienzo de la tos si no se realiza el tratamiento antibiótico adecuado (3)

La tos ferina puede llevar a hospitalización, neumonía, deshidratación, convulsiones y rara vez encefalopatía o muerte. Estas complicaciones varían dependiendo de la edad del paciente. La mayoría de las hospitalizaciones por tosferina ocurrieron en el primer año de vida. Los lactantes están expuestos a mayores riesgos de neumonía bacteriana secundaria, es la causa más común relacionada con defunción. La deshidratación aguda y desnutrición ocurre en pacientes con tos que limitan la alimentación y la ingesta de líquidos. La hipoxia cerebral a partir de paroxismos graves puede causar convulsiones y encefalopatía. La HP refractaria que puede ser una secuela tardía en niños con tosferina. Los adolescentes y adultos previamente vacunados pueden tener síntomas paroxísticos de menor grado. Los niños que son completamente vacunados tienen curso breve de la enfermedad que los niños con vacunación incompleta. Una presentación atípica puede ocasionar un diagnóstico erróneo durante etapas tempranas, siendo el estadio más contagioso de la enfermedad. Si los adolescentes y adultos (que comúnmente tienen síntomas mínimos) no son tratados, ellos quizá sin saberlo exponen a los niños susceptibles a la enfermedad. El enfoque actual de las iniciativas públicas de salud en la reducción del riesgo infantil a través de la información acerca del reconocimiento de los síntomas precoces y la vacunación en adolescentes y adultos. La inmunidad empieza a disminuir 4 a 12 años después de la vacunación, causando susceptibilidad en adolescentes y adultos. Por lo tanto los neonatos son susceptibles a la enfermedad porque aún no han sido vacunados y reciben poca inmunidad pasiva de sus madres susceptibles. La estimación de la efectividad de la vacuna de

células enteras original fue aproximadamente del 85%. Tiene efectos adversos poco frecuentes, hipotonía, hiporreflexia, elevación de la temperatura corporal, convulsiones y anafilaxia. Actualmente la aceptada la vacuna original acelular produce fiebre como reacción adversa como la vacuna de células enteras y tienen una eficacia similar. Doble toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido, acelular contra tosferina fueron vacunas recientemente aprobadas por la US FDA (Administración de Alimentos y Fármacos) para su uso en adolescentes y adultos BOSSTRIX es aprobado en 10 -18 años de edad y ADACEL en 6 a 64 años de edad. Estos refuerzos de vacunas producen anticuerpos que pueden disminuir en algunos índices de la infección natural. (16)

MECANISMOS DE PATOGENICIDAD

Se ha descrito a la tosferina como “toxemia”, haciendo referencia que la bacteria produce un gran daño en el epitelio respiratorio, pero sin invasión a la submucosa ni acceso al torrente sanguíneo. Sin duda un evento crucial en el inicio de la infección es la adhesión y anclaje de la bacteria al epitelio respiratorio, especialmente a las células ciliadas. Al menos siete proteínas bien caracterizadas participan facilitando este proceso, siendo las más importantes Fimbria (FIM), Toxina Pertussis (TP), Hemaglutinina filamentosa (HFA) y Pertactina (PRN). Es importante destacar la redundancia funcional de estas proteínas que permite la pérdida de función o la ausencia de una de ellas sin alterar significativamente la adhesión y anclaje al epitelio, una razón hipotética propuesta para explicar que la inmunización activa no sea suficiente para prevenir la colonización. Otro aspecto

importante es la evasión de la respuesta inmune, facilitada especialmente por la toxina adenilatociclasa (CyaA); ésta ingresa a los neutrófilos y cataliza en forma excesiva la producción de AMP cíclico (cAMP), intoxicando a la célula y comprometiendo la fagocitosis. La destrucción de las células ciliadas del epitelio respiratorio se debe principalmente a la acción de la citotoxina traqueal (CTT) y en menor grado por CyaA. Los efectos citopáticos son específicos sobre las células ciliadas, produciendo disrupción de uniones estrechas, edema mitocondrial y extrusión de las células ciliadas. Apoyados en modelos experimentales animales, se postula que esta gran destrucción epitelial se produce mediante un aumento de la producción de interleucina 1, estimulada directamente por la CTT en células no ciliadas productoras de mucus, que estimularía la expresión de óxido nítrico sintetasa (NOS). El Óxido Nítrico (NO) difundiría hacia las células vecinas en grandes cantidades, siendo las células ciliadas susceptibles en mayor grado al daño por éste. La principal toxina producida por *B. pertussis* es la TP. Esta es una proteína de secreción con actividad ribosiladora de ADP, compuesta por 2 subunidades: A que es enzimáticamente activa y B una estructura con forma de anillo que se une a la membrana de las células eucariontes y facilita el ingreso de la unidad A. Una vez en el citosol, escindiéndose de la subunidad B, la subunidad A cataliza la transferencia de NAD a la subunidad α del sistema de transducción de señales llamados proteína G. Los efectos biológicos que se atribuyen a la alteración de estas vías de transducción de señales son diversos. Los más importantes son la sensibilización a histamina, aumento de la secreción de insulina y la alteración de la respuesta inmune al inhibir la quimiotaxis, las

reacciones oxidativas y la secreción de enzimas lisosomales por neutrófilos y macrófagos. Otros de los efectos de esta toxina es el bloqueo de los receptores β_2 adrenérgicos y los receptores D2 de dopamina, responsable en parte a la resistencia a catecolaminas observada en los casos graves. La TP también es la responsable de la hiperleucocitosis, incrementando el recuento periférico de neutrófilos y linfocitos, siendo el segundo más marcado. Esto no se debe a un aumento de su producción, sino a una mayor migración desde sitios extravasculares, acrecentando su número absoluto en circulación al estar disminuida también la quimiotaxis y migración. (2)

La secuencia de eventos involucrados en el desarrollo de la enfermedad sistémica, como resultado de la infección por un patógeno bacteriano, con frecuencia incluye: 1) entrada y localización del organismo dentro del huésped (establecimiento de la infección), 2) desarrollo del daño tisular local (enfermedad local), 3) la progresión hacia anomalías sistémicas y manifestaciones (enfermedad sistémica), y en toda esta secuencia completa de acontecimientos, un proceso necesario de todos los patógenos eficaces, 4) la inhibición y/o la evasión de las defensas del huésped. Este escenario parece aplicarse a la enfermedad de la tos ferina, y hay un elenco cada vez mayor de productos bacterianos (Hemaglutinina filamentosa [FHA], Pertactina, fimbrias, el factor de colonización traqueal, la toxina pertussis (PT), la toxina adenilatociclase (AC), citotoxina traqueal (TCT), y otros que se tiene la hipótesis de ser responsables. Hay abundantes datos sobre muchas de estas moléculas, incluyendo las

secuencias de aminoácidos, dominios de unión, y mecanismos de acción a nivel molecular. (7)

Los datos que empieza a perfilarse en los estudios de tos ferina grave permite informar la explicación de cómo la interrupción de la señal inmune se relaciona con el punto de irreversibilidad para un sistema u órgano determinado o tejido alojado por la bacteria. (17)

DIAGNÓSTICO

Entre los exámenes de laboratorio es característico la hiperleucocitosis, alcanzando en ocasiones valores extremos y desarrollo de hipertensión pulmonar grave y refractaria, lo cual tiene significado pronóstico. En cuanto al estudio bacteriológico debemos recordar que la IFD es un examen de screening, que debe confirmarse idealmente con el cultivo o con la clínica. Sin embargo, es opinión de los autores que el diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis* en nuestros pacientes parece razonablemente fundamentado tanto del punto de vista epidemiológico, clínico y de laboratorio, a pesar de no haber sido posible efectuar cultivo para *Bordetella pertussis* (lento y engorroso) o técnica de reacción de polimerasa en cadena (RPC). Esta realidad es concordante con las diversas series publicadas de coqueluche grave, donde en la gran mayoría se basó en inmunofluorescencia directa positiva y sólo en muy pocos casos se contó con cultivo; en estas series la PCR fue positiva principalmente en muestras de tejido pulmonar post-mórtem. (12)

Los métodos de ELISA permiten detectar anticuerpos frente a diferentes antígenos de Bordetella. En general, las clases de anticuerpos más utilizadas con fines diagnósticos son IgG e IgA. Los anticuerpos IgM parecen carecer de especificidad. Una ventaja teórica de la detección de IgA radica en que estos anticuerpos raramente aparecen tras la vacunación. Sin embargo, su sensibilidad es menor que la de la detección de IgG. Los métodos de ELISA son ideales para la realización de estudios epidemiológicos. Su principal desventaja es la ausencia de un marcador serológico que pueda distinguir absolutamente entre la respuesta a la vacunación de la respuesta a la infección y el hecho de que se desconozca el nivel de anticuerpos definitivamente relacionado con la inmunidad. El diagnóstico de casos esporádicos se basa en la titulación en una única muestra de suero (títulos elevados respecto a la población general), con sensibilidad y especificidad próximos al 90%. Esta estrategia es especialmente apta para el diagnóstico de niños mayores de un año, adolescentes y adultos. En recién nacidos pueden surgir problemas por la interferencia de los anticuerpos maternos. En esta situación se ha aplicado la comparación de los títulos entre los lactantes y sus madres. La serología puede resultar especialmente útil tras el tratamiento antibiótico y cuando el cultivo y PCR no se encuentren disponibles o aporten resultados negativos. La mayor rapidez y sensibilidad de la técnica respecto al cultivo ayudan drásticamente en la toma precoz de decisiones terapéuticas y preventivas. Actualmente se puede identificar la Bordetella, sea *B. pertussis* o *B. parapertussis*, incluso en pacientes con tratamiento antibiótico, pero la sensibilidad

disminuye con el paso de los días. También es menor su sensibilidad en niños y adultos que han recibido dosis de vacuna contra tosferina. (1)

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque puede complementarse a veces por la demostración del germen causal, para lo cual se necesitan medios especiales de cultivo ó técnicas de las que no todos los laboratorios disponen de forma rutinaria.

El diagnóstico clínico puede confirmarse con el aislamiento de *Bordetella pertussis* en el moco nasofaríngeo en las dos primeras semanas de la enfermedad y excepcionalmente mas tarde. El método más adecuado es coleccionar secreciones directamente con una torunda de algodón introducida hacia la nasofaringe por una ventana nasal, permitiendo hasta que sobreviene un acceso de tos y haciendo después la siembra en un medio de Bordet-Gengou. Un cultivo positivo es diagnóstico. Sin embargo éste con frecuencia es negativo, bien por la gran labilidad del germen, por realizarse en fases avanzadas de la enfermedad o bien por ser niños vacunados o tratados previamente con antibióticos. La inmunofluorescencia directa (IFD) sobre secreciones nasofaríngeas posee baja sensibilidad y especificidad variable por lo que no es fiable para confirmar el diagnóstico. En la actualidad tiene gran interés la PCR en muestras nasofaríngeas, la cual es más rápida y sensible que el cultivo para el diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis*. No se dispone de ninguna prueba serológica fiable que sea diagnóstica de tos ferina. Son métodos prometedores la determinación de los anticuerpos aglutinantes y la prueba de enzima

inmunoensayo para anticuerpos IgG contra la toxina de la tos ferina y anticuerpos IgA contra la hemaglutinina filamentosa de *Bordetella pertussis*. Las alteraciones de la fórmula y recuento leucocitarios se inician al final del período catarral y se intensifican durante el período de estado de la enfermedad. Consisten fundamentalmente en leucocitosis a veces marcada (20-30.000 leu x mm³ y a veces mas) y linfocitosis de 50-60% o incluso más elevada en lactantes, que puede plantear el diagnóstico diferencial con la mononucleosis infecciosa o con leucemias agudas. La radiografía de tórax es la mayor parte de las veces poco informativa y en muchos casos sobre todo en niños mayores puede ser normal. En ocasiones puede encontrarse en el período catarral un ligero grado de insuflación pulmonar y en el período de tos convulsiva, una trama intersticial marcada que produce cierto velamiento difuso e hilios densos con gruesos cordones hiliares. Dada la dificultad de confirmar la tos ferina por los distintos exámenes complementarios, el diagnóstico la mayor parte de las veces es clínico basado en la presencia de tos paroxística prolongada, muchas veces acompañada de sofocación, vómitos, gallo inspiratorio y linfocitosis. El diagnóstico diferencial puede plantearse con procesos muy diversos tales como infección por otro tipo de *Bordetella* o adenovirus, neumonía por *Chlamydia trachomatis* u otros gérmenes, adenopatía traqueobronquial tuberculosa, afectación respiratoria en la fibrosis quística, aspiración de cuerpo extraño en bronquio, laringitis estenosante, faringitis víricas, traqueobronquitis obstructiva, inicio de crisis asmática o bronquiectasias. Antes se ha mencionado que la fórmula leucocitaria a veces guarda similitud con la de la mononucleosis infecciosa o con la de leucemia aguda. (3)

HISTOPATOLOGIA

Las primeras descripciones del siglo XX de las características histopatológicas de la tos ferina hace hincapié en la enfermedad de las vías respiratorias grandes como el componente principal de la infección de *Bordetella pertussis* y ha documentado masas de Bordetella en los cilios de la mucosa traqueal y bronquial, con daños a este epitelio. Los patólogos informaron posteriormente una secuencia de eventos en la tos ferina fulminante en el que la endobronquitis y la endobronquiolitis evolucionado a peribronquitis y peribronquioloitis y, finalmente, a la bronconeumonía. La bronconeumonía difusa se ha documentado en la mayoría de las descripciones histopatológica contemporáneas relacionada a la tos ferina y, en nuestro estudio y otros, hemos identificado *B. pertussis* distribuido abundantemente en los macrófagos alveolares, que constaba de células inflamatorias predominantemente en los infiltrados pulmonares. Modelos animales de la tos ferina y en estudios in vitro con monocitos humanos han revelado que *B. pertussis* pueden ingresar, sobrevivir y persistir en los macrófagos durante tanto tiempo como 40 días y que este proceso puede contribuir significativamente a la carga total de bacterias en los pulmones. La residencia de bacterias dentro de los macrófagos pueden obstaculizar la capacidad de algunos antibióticos de manera eficaz a acumularse en niveles bactericidas en este compartimento intracelular. (5, 18)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación suele durar entre 7 y 10 días (rango 4-21 días). Aunque el curso es insidioso, suelen aparecer 3 fases bien definidas. La primera fase o catarral es la más contagiosa, dura 1-2 semanas y es indistinguible de un catarro común, en niños ya vacunados el periodo catarral es más corto, la presencia de gallo inspiratorio es más rara y aparecen con frecuencia cianosis y pausas de apnea, muchas veces sin tos paroxística acompañante. Es frecuente la complicación pulmonar en forma de bronconeumonía o atelectasias. La segunda fase o paroxística, aparecen los síntomas clásicos de la tos ferina: accesos de tos paroxística, congestiva, a veces emetizante, con estridor inspiratorio. El número de accesos diarios oscila entre 5-7 en las formas leves a más de 20 en las graves. Son de predominio nocturno, y pueden desencadenarse por estímulos como el llanto, la risa, el estornudo, el ejercicio físico o la alimentación. Característicamente entre los ataques de tos el paciente presenta un aspecto de total normalidad. Los accesos aumentan en intensidad durante 1-2 semanas, se estabilizan durante 2-3 semanas y van disminuyendo progresivamente. Otros síntomas relacionados con la tos son las hemorragias subconjuntivales, la epistaxis y las petequias en cara y cuello. La fiebre y la dificultad respiratoria son muy poco frecuentes, y su presencia nos obliga a descartar la presencia de sobreinfecciones o coinfecciones. Durante la última fase o de convalecencia, los síntomas van remitiendo a lo largo de semanas o incluso meses, aunque pueden exacerbarse con nuevas infecciones respiratorias.

El cuadro clínico más grave es la llamada “tos ferina maligna”. Se caracteriza por tos paroxística, pausas de apnea y fallo respiratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis extrema, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia rápidamente progresivas, refractarias al tratamiento convencional, y que ocasiona shock y muerte en un 70% de los casos.

En adolescentes y adultos, la incidencia anual de infección es de 4-10%, aunque en solo 0.4-1.5% es sintomática. El síntoma más constante es la tos prolongada, siendo el diagnóstico de una cuarta parte de los casos con más de un mes de evolución. De hecho, la enfermedad muchas veces se diagnostica erróneamente de bronquitis o asma. Por tanto, la tos persistente de predominio nocturno, con o sin paroxismos, es el síntoma más frecuente en el adulto, siendo poco frecuente la tos cianozante, o emetizante y el estridor inspiratorio. (1)

En el recién nacido y lactante pequeño la clínica suele ser diferente. Los accesos de tos no son tan típicos, falta el gallo inspiratorio y sobre todo son frecuentes las crisis de apnea de carácter sincopal o asfíctico que le confieren un carácter grave. De forma similar los niños mayores y adultos pueden tener síntomas menos intensos, con ausencia también frecuente del gallo inspiratorio que hace que no se piense en el proceso y se retrase el diagnóstico (3).

Se ha reconocido una asociación entre la magnitud de la cifra de leucocitos y la severidad de la tos ferina, y señaló que el mayor recuento de leucocitos se produce en los pacientes con neumonía. Recientemente, los médicos han reconocido una fuerte asociación entre leucocitosis extrema y la hipertensión

pulmonar en niños con tos ferina. La media o mediana de recuento leucocitario $>60 \times 10^9$ células/ L se han reportado en varias series de niños con pertussis fatal, y la neumonía se documentó en 90%-100% de las muertes en estos últimos.

La hipertensión pulmonar se inicia por muchos factores, y es probable que otras circunstancias fisiológicas que actúen de concierto con leucocitosis profunda estén involucrados en la evolución de este proceso en la tos ferina infantil fatal. La vasculatura pulmonar de los niños es altamente reactiva en los primeros meses después del nacimiento, cuando el componente muscular de las pequeñas arterias pulmonares es relativamente importante. La hipoxemia, sobre todo cuando se combina con la acidosis, la vasoconstricción pulmonar activa marcada, y varios tipos de neumonía infecciosa aguda puede iniciar distintos grados de hipoxia inducida por la hipertensión pulmonar en el pulmón infantil. Sin embargo, la neumonía por tos ferina parece ser distinto en su capacidad de causar presión arterial elevada gravemente en el pulmón infantil que es intratable a las terapias convencionales. (5)

Se plantea que existe un alto índice de sospecha ante la existencia de falla miocárdica aguda, sin una evidente causa que la explique, especialmente en pacientes con hiperleucocitosis, efectuando desde una etapa precoz un estricto monitoreo cardiorrespiratorio. Aunque parece clara la existencia de HTP como complicación de la tos ferina, la causa de por qué ésta se desarrolla en algunos pacientes y no en otros, aún no está del todo definida. Podría especularse la concurrencia de varios mecanismos; uno de ellos podría ser: altas

concentraciones bacterianas y/o sus toxinas, con un rol preponderante de la toxina pertussis. Al respecto, Jiang et al mostraron que esta toxina inhibe el efecto vasodilatador de muchas sustancias fisiológicas en la vasculatura pulmonar, favoreciendo la excesiva actividad de sustancias vasoconstrictoras tales como la endotelina. Otro mecanismo sería secundario al daño del epitelio respiratorio y pulmonar. Y finalmente, la formación de trombos leucocitarios (favorecidos por la importante leucocitosis en estos pacientes) dentro de los vasos venosos pulmonares, obstrucción anatómica, que podría explicar la resistencia observada en esta HTP. La gravedad de la evolución está dada por el colapso cardiovascular secundario a la HTP.

El desarrollo de un incremento de presión en la arteria pulmonar provoca una rápida dilatación de las cámaras cardíacas derechas, con aumento del volumen de llene de fin de diástole del lado derecho, disminución de precarga del corazón izquierdo, acidosis metabólica secundaria a un gasto cardíaco disminuido, originando así una mayor HTP. Una vez sospechada la presencia de HTP, su tratamiento debe ser agresivo desde un inicio, evitando progresar hacia un círculo vicioso consistente en hipoxia - acidosis - hipotensión, ya que el desarrollo de HTP es característicamente muy grave y de extrema rapidez. (19)

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser etiológico y sintomático. El tratamiento etiológico con antibióticos tiene su máxima efectividad en el período catarral. Una vez establecida la tos paroxística, tienen poco efecto sobre el curso de la enfermedad

aunque se recomiendan principalmente para limitar la diseminación del germen causal.

En cuanto a la elección del antibiótico, existe consenso universal en emplear macrólidos. La administración precoz (en fase catarral) de macrólidos puede reducir la intensidad y duración de la sintomatología, así como la contagiosidad. De todos modos, en el mejor de los casos, el efecto sobre la clínica es escaso, y es nulo si se inicia a partir del día 14-21 del inicio de la tos. (1)

La eritromicina la primera opción clásica, fundamentalmente dado su bajo costo. Sin embargo, la aparición de macrólidos igualmente eficaces y erradicadores de *B. pertussis* en nasofaringe, pero con mayor cumplimiento terapéutico, debido al mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal y de dosificación y duración. En lactantes menores de 1 mes puede haber más problemas a la hora de elegir un macrólido. El uso de eritromicina se ha relacionado con la aparición de estenosis hipertrófica de píloro cuando se emplea a esa edad, sobre todo en los primeros 15 días de vida. El riesgo se ha calculado en 1-5 %. Dada la escasa experiencia existente con claritromicina o azitromicina, no se conoce su posible efecto sobre la estenosis de píloro. (1)

A partir del mes de vida se puede emplear cualquiera de los tres macrólidos, y aunque los datos sobre claritromicina y azitromicina son más limitados que con eritromicina en lactantes de 1-6 meses, los estudios existentes sugieren los mismos resultados que con eritromicina. También en este caso, la indicación y posología sugeridas de azitromicina y claritromicina no están aprobadas, y de

hecho la ficha técnica de ambos los desaconseja en menores de 6 meses por falta de estudios. La mayoría de las guías actuales recomiendan 14 días cuando se emplea etilsuccinato de eritromicina. Pero se ha observado la misma eficacia con 7 días de estolato de eritromicina (1)

El antibiótico de elección es la eritromicina preferentemente en forma de estolato a dosis de 40-50 mg/Kg/día por vía oral dividida en cuatro tomas (máximo 2 g/día). También se han mostrado con gran eficacia en la erradicación del germen el etilsuccinato de eritromicina a dosis de 50 mg/Kg/día en dos tomas o a 60 mg/Kg/día en tres tomas o el mismo estolato a 40 mg/Kg/día en dos tomas. La duración recomendada generalmente para prevenir las recaídas es de 14 días, aunque en algunas publicaciones recientes se concluye que siete días de tratamiento con éste fármaco son tan efectivos como catorce, para la erradicación de *Bordetella pertussis*.

Otros macrólidos de eficacia casi similar a la eritromicina son la claritromicina a dosis de 15 mg/Kg/día en dos tomas durante una semana o 10 mg/Kg/día en tres tomas durante el mismo tiempo, o la azitromicina a 10 mg/Kg/día en una toma diaria durante 5 días. Cualquiera de ellos puede utilizarse inicialmente o bien en casos raros de resistencia a eritromicina demostrados por cultivos nasofaríngeos y pruebas de sensibilidad in vivo. (3)

El tratamiento administrado durante la fase catarral de la tos ferina puede mejorar los síntomas, pero no tiene efecto en vómitos, apnea y paroxismos, asociada a la enfermedad si se administra durante la fase paroxística o de

convalecencia. La justificación del tratamiento de los pacientes con probable tos ferina o comprobada es prevenir transmisión de la infección mediante la erradicación de la bacteria de la nasofaringe.

Se realizó un estudio donde se analiza la eficacia de la azitromicina versus estolato de eritromicina evaluando solamente los niños que tuvieron cultivos nasofaríngeos después del tratamiento, ya que la erradicación bacteriana fue la principal medida de resultado. Se observó que los niños que no recibieron un seguimiento en la erradicación bacteriana se asumió que habían fracasado en el tratamiento, la valoración de la erradicación bacteriana fueron elevadas (93,1% para azitromicina y 94,6% para eritromicina). Sugerimos que esta es una fuerte evidencia de que la azitromicina es tan efectiva como el estolato eritromicina para el tratamiento de la tos ferina en los niños además de que el cumplimiento de la terapia fue significativamente mejor con azitromicina que con eritromicina en este estudio, con un 95% de los niños aceptan tomar 90% de las dosis en comparación con sólo el 60% de los niños en la eritromicina. (20)

Como fármaco de segunda elección se recomienda Trimetoprim-sulfametoxazol, y está indicado si existe alergia o intolerancia a los macrólidos. No está indicado por sospecha de resistencia a macrólidos, ya que ésta es excepcional (<1 % en EEUU). La dosis recomendada es de 8 mg/kg/día, cada 12 hs (máximo 160 mg/12 hs), durante 7-14 días. Está contraindicado en menores de 1-2 meses. (1)

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Como fármacos coadyuvantes para el tratamiento sintomático de los paroxismos de tos se han empleado el salbutamol, los corticoides y la globulina hiperinmune anti-pertussis. Los dos primeros se emplean con frecuencia tanto en tratamiento ambulatorio como hospitalario. Sin embargo no hay estudios controlados de suficiente amplitud hasta el momento, que hayan demostrado su eficacia.

El suero hiperinmune obtenido de adultos en fase de convalecencia de tos ferina, se utilizó ampliamente en las décadas pasadas. En los últimos años se ha hecho algún estudio con suero hiperinmune obtenido también de adultos pero tras vacunación. En ninguno de los casos el beneficio ha sido valorable. Por lo tanto hasta el momento no está justificado el empleo de ninguna clase de inmunoglobulina. Los niños menores de 3 meses deben hospitalizarse, pues suelen ser casos graves o con mayor riesgo de complicaciones, sobre todo si han sido prematuros. También habría que adoptar una conducta similar con los de 3 a 6 meses salvo que el médico presencie los paroxismos de tos y estos no sean intensos. Otros casos potencialmente graves son los que ocurren en niños con enfermedades de base de tipo cardíaco, pulmonar, neurológico o muscular. Independientemente de la edad es igualmente motivo de hospitalización la existencia de complicaciones o cuando la familia no puede proporcionar al niño los cuidados necesarios. En el hospital los niños deben aislarse al menos hasta que

lleven cinco días con un antibiótico eficaz o hasta tres semanas después del inicio de los paroxismos de tos, si no han recibido ningún antibiótico adecuado (3)

Los casos graves pueden necesitar oxígeno, estimulación y aspiración durante o después de los paroxismos de tos. Excepcionalmente los lactantes cuyos paroxismos provocan de forma repetida situaciones de riesgo vital a pesar del aporte pasivo de oxígeno, pueden requerir intubación, relajación y ventilación mecánica. Debe considerarse también que el hecho de aspirar la nariz, la orofaringe o la tráquea siempre desencadena tos y a veces broncoespasmo o apnea y que por lo tanto no debe hacerse de forma "preventiva". Incluso la terapéutica con aerosoles puede desencadenar paroxismos de tos. En algunos niños pequeños pueden ser útiles las tiendas de vapor, sobre todo en aquellos con secreciones espesas y adherentes y con vías respiratorias excesivamente irritables. Otro factor que puede desencadenar accesos de tos y vómitos sobre todo en lactantes, es la alimentación. Sin embargo rara vez este hecho justifica la alimentación con sonda nasogástrica o nasoyeyunal o la alimentación parenteral. A este respecto parece que el mejor momento para alimentar al niño y que éste retenga el alimento es después de un paroxismo de tos y una vez recuperado del mismo, debiéndose evitar además que las tomas sean muy voluminosas (3)

El alta hospitalaria puede llevarse a cabo en la fase de mejoría del proceso, cuando no sea necesario intervenir durante los paroxismos de tos, la nutrición del niño sea adecuada y los padres estén capacitados para continuar el tratamiento en domicilio. En éste es importante proporcionar al niño ambiente tranquilo y evitar

situaciones que pueden desencadenar accesos de tos como polvo, humo, estimulación excesiva o fuente de calor seco o contaminado. En otros casos, si su estado lo permite, los niños con tos ferina pueden volver a la guardería o a la escuela 5 días después de iniciar el tratamiento con eritromicina. (3)

La dificultad respiratoria se ha resuelto después de la aplicación de técnicas para reducir la masa de leucocitos, incluyendo leucoféresis y la exangineotransfusión. Se piensa que la aplicación de una estrategia similar a la reducir la masa de leucocitos en el ajuste de la tos ferina neumonía, hipoxemia, y HPT puede impedir adicionalmente la formación de trombos y permitir la resolución de trombos preexistentes. Se reporto el primer uso de un exangineotransfusión de volumen doble como una terapia para neumonía por *Bordetella pertussis* con HTP e hipoxemia y se describen las mejoras en la oxigenación temporal asociados con ese tratamiento. (4)

En el último tiempo la exangineotransfusión ha aparecido como una alternativa razonable de emplear en estos pacientes: Existe poca experiencia pero se ha visto una evolución distinta a la habitualmente observada, una vez sometido a este procedimiento, logrando la sobrevida de ambos pacientes (12)

Queda pendiente por definir en futuros trabajos prospectivos para una real validación el valor de corte en el recuento leucocitario para efectuar este procedimiento, pero se debe tener en mente que los valores observados de leucocitos es un factor pronóstico independiente de mortalidad, como recientemente Pierce y cols lo notificaron para valores de hiperleucocitosis sobre

100.000/mm. La exangineotransfusión debe ser considerada en pacientes con coqueluche grave que cumplan con determinadas condiciones clínicas y de laboratorio, luego de evaluar individualmente los riesgos y beneficios (12, 21)

MEDIDAS PREVENTIVAS

El mantenimiento de una alta tasa de cobertura vacunal en niños, adolescentes y adultos, evitando además la exposición de los lactantes y otros sujetos de alto riesgo de adquirir tos ferina, son las medidas más efectivas en el control de esta enfermedad. La erradicación de *B. pertussis* de la nasofaringe de los sujetos infectados, sintomáticos y asintomáticos, es también vital para la disminución de la circulación de esta bacteria en la comunidad. Se ha observado como en sujetos sintomáticos, la erradicación espontánea no sucede hasta pasadas al menos 3-4 semanas del inicio de la tos en la mayoría de casos, llegando a ser incluso superior a 6 semanas en lactantes no vacunados. La prevención se basa sobre todo en dos pilares: la quimioprofilaxis de los contactos del caso índice y la vacunación. (1)

Quimioprofilaxis post-exposición

Se centra en la administración precoz de macrólidos a los contactos de los casos índice: convivientes asintomáticos, en los que la tasa de ataque llega a ser del 80-90%, y lactantes incorrectamente vacunados de guarderías. Esta indicación debe llevar mayor énfasis, recomendándose el seguimiento estrecho del cumplimiento, en lactantes menores de 12 meses y sus convivientes, mujeres en

el tercer trimestre del embarazo y sujetos con enfermedades de base con riesgo especial para tos ferina grave. No está indicado en compañeros de clase en colegios o institutos, dado el retraso habitual en el diagnóstico del caso índice y las obvias dificultades de implantación de una quimioprofilaxis correcta.

En todos los consensos y revisiones, la recomendación es emplear los mismos fármacos, dosis y duración que las comentadas anteriormente para el tratamiento de los casos. El empleo de claritromicina o azitromicina pueden ser opciones igual o más válidas que la clásica eritromicina. En cuanto al momento del inicio de la quimioprofilaxis, se aconseja que sea lo más precoz posible, siendo más efectiva cuanto antes se inicie. Probablemente esta efectividad sea muy baja si se inicia más allá de los 12 días de la exposición al inicio de la tos paroxística del caso índice, o nula, y por tanto no recomendable, si han pasado ya más de 21 días. (1)

Todos los contactos domiciliarios u otros contactos próximos como los que se puedan producir en guarderías deben recibir eritromicina, preferentemente estolato por su mejor tolerancia, a dosis de 40-50 mg/Kg/día por vía oral dividida en cuatro tomas (máximo 2 gramos al día) durante 14 días, con independencia de la edad y del estado de vacunación de los mismos. El objetivo es limitar la transmisión de la enfermedad, ya que aunque se trate de adultos o individuos vacunados, la inmunidad contra la tos ferina no es absoluta y puede no prevenirse la infección o bien pueden producirse casos de tos ferina leves que pasen inadvertidos y contribuyan a su vez a la diseminación del proceso. En aquellos pacientes que no toleran la eritromicina, puede utilizarse como alternativa los

mismos macrólidos o el Trimetoprim-Sulfametoxazol, que se han citado antes en el tratamiento, aunque su eficacia real es poco conocida. Debe señalarse también que las personas que hayan estado en contacto con un paciente infectado, deben vigilarse durante los 14 días siguientes al último contacto por si aparecen síntomas de la enfermedad. Asimismo en los contactos menores de 7 años que no hayan recibido ninguna dosis de vacuna o estén incompletamente vacunados, debe iniciarse o completarse en su caso el calendario vacunal recomendado para la tosferina, debiendo recibir la cuarta dosis en el momento de la exposición, los niños a los que se administró la tercera, seis o más meses antes de que dicha exposición tuviese lugar (1,3)

Vacunación

El incremento en la vacunación a nivel mundial contra la tosferina redujo muy significativamente la morbilidad y mortalidad asociada con esta enfermedad. Sin embargo, el patrón epidemiológico de la tosferina en países desarrollados cambió radicalmente a causa de la variabilidad de los índices de cobertura de la vacuna en edades específicas y gracias al descenso inmunitario. Tratar la tosferina en lugares con índices elevados de captación de la vacuna requiere de conocimiento del cuadro clínico de acuerdo al estado vacunal y la edad del paciente, esto significa que son pruebas de laboratorio sensibles, de alta duración para diagnóstica considerándose efectivas y seguras como métodos de tratamiento y prevención. (22)

Estrategias nuevas se deben estudiar para proteger a estos grupos de edad vulnerables. Adelantar el esquema con dosis de 2, 3 y 4 meses como se usó en algunas ciudades de Europa, sería poco factible que hubieran tenido algún efecto. Ya que todos menos una de las muertes correspondió a los 2 meses de edad o menos. El inicio de la inmunización con vacuna acelular contra tosferina en el periodo neonatal podría ser una opción, sin embargo la inmunogenicidad de la vacuna acelular en recién nacidos y la posible inducción de tolerancia a antígenos de *Bordetella pertussis* necesitan ser analizados. Estudios con una dosis neonatal de células enteras de vacuna contra tosferina combinada con toxoide diftérico y toxoide tetánico han demostrado disminución de respuesta de anticuerpos a las dosis posteriores de vacuna contra la tos ferina. Una estrategia alternativa es proteger al lactante con disminución de la exposición a *Bordetella* por medio de la inmunización inmediata de contactos en el hogar. Este estudio en el cual el total de los casos había contactos en el hogar supuestamente con tosferina 50% padre, 50% hermano, proporciona evidencia adicional de que los padres y hermanos son la fuente principal de infección en los lactantes. El incremento de la fuente de infección de tosferina en preadolescentes, adolescentes y adultos podría ser responsable del incremento del número de casos observados en lactantes en algunas ciudades.

COMPLICACIONES

El fenómeno de hipoxemia severa y HTP en la neumonía por la tos ferina se está reconociendo cada vez más frecuentemente en la unidad de cuidados críticos

pediátricos y parece ser un hallazgo relativamente común que pone en peligro la vida en la mayoría de los casos. (4) Así, aunque la hipertensión pulmonar es poco frecuente, es una grave complicación en los niños con coqueluche (12).

Los lactantes que padecen una infección por *Bordetella pertussis* pueden desarrollar falla respiratoria grave, complicada por hipertensión pulmonar, progresando a un shock cardiogénico refractario. La mortalidad reportada en estos niños es muy alta, a pesar del desarrollo de nuevas terapias de soporte; como el empleo de milrinona, ventilación de alta frecuencia oscilatoria y óxido nítrico inhalado los cuales, cuando la hipoxemia severa ya está instaurada, no han logrado impactar en la sobrevivencia. En países desarrollados se ha cuestionado el uso de ECMO por tener en estos pacientes una mortalidad mayor a 70% en centros experimentados. La HTP secundaria a coqueluche es una complicación aparentemente poco frecuente. Se conocen elementos clínicos y de laboratorio que anteceden la aparición de ésta como son la dificultad respiratoria e hipoxemia, asociada a hiperleucocitosis, acidosis y taquicardia sinusal refractarias.

La existencia de falla miocárdica secundaria a HTP ha sido reportada escasamente en lactantes con coqueluche, no pasando más allá de unos pocos casos en la literatura internacional. Todas fueron de pronóstico fatal y con infección por *B. pertussis* confirmada mediante cultivos. La presencia de dificultad respiratoria asociada a taquicardia sinusal mantenida (189-217/min), resulta ser un evento común, sugiriendo que éste debiera ser considerado un signo precoz de alarma respecto del desarrollo incipiente de falla cardíaca por HTP. (19)

Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias, en forma de apneas y de bronconeumonía intersticial que puede ser ocasionada por la misma *Bordetella pertussis* o bien bronconeumonía causada por sobreinfección por otros gérmenes. Con menor frecuencia se pueden presentar convulsiones (2%), debidas a tetania por alcalosis e hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética o encefalopatía tosferinosa (0.5%), sobre todo en niños menores de dos años, que puede poner en peligro la vida. En este proceso la anatomía patológica demuestra edema y hemorragias cerebrales petequiales, atribuidas a la hipoxia y a la hipertensión venosa ocasionada por los accesos de tos, también presentan vómitos repetidos y las debidas a los efectos de la presión durante los paroxismos de tos, como neumotórax, atelectasias, fracturas costales, epistaxis, hematomas subdurales, hernias o prolapso rectal (1, 3, 23).

Planteamiento Del Problema

Se ha visto en los últimos años un aumento importante en la incidencia de los casos de tos ferina, sobre todo en niños menores de 6 meses.

A finales del año 2008 y en el año 2009 hubo un brote de tos ferina en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, siendo dicha población la más afectada ya que tienen un esquema de vacunación deficiente, o todavía incompleto. Por lo tanto continúa siendo un problema de salud pública, no solamente en Sonora si no también a nivel mundial.

Existieron varias defunciones por complicaciones de tos ferina, por lo que considero importante discernir los factores de riesgo que se asociaron a hospitalización, complicaciones graves y mortalidad en la población pediátrica afectada.

Justificación

La Tos ferina continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora se presentó un brote de esta enfermedad a finales del año 2008 y 2009 donde se observó que los pacientes más afectados eran los niños menores de 6 meses de edad. Los pacientes requirieron en su mayoría de hospitalización, ya que presentaron enfermedad severa, y complicaciones de tosferina tales como neumonía, y datos de hipertensión pulmonar.

Considero importante identificar los factores de riesgo que se podrían asociar a las posibles complicaciones y muerte de los pacientes ya que no existe un estudio realizado en nuestro hospital acerca de este tema.

Pregunta De Investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad en tos ferina?

Objetivos

GENERAL

Conocer los factores de riesgo asociados a mortalidad en tos ferina.

ESPECIFICOS

1. Conocer la caracterización clínica más frecuentemente presentadas.
2. Conocer el comportamiento de los resultados de laboratorio durante el curso de la enfermedad.
3. Establecer los datos que son más importantes para clasificar como "Tosferina grave" el manejo que requerirá y la probabilidad de muerte.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el periodo comprendido de Diciembre de 2008 hasta Septiembre de 2009. El universo de trabajo fueron pacientes con cuadro clínico compatible con tos ferina y aquellos casos con diagnóstico confirmado de tos ferina que se atendieron en dicho hospital.

Los criterios de inclusión fueron pacientes hospitalizados con cuadro clínico compatible de tosferina. Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes que tuvieron expediente incompleto. Los criterios de eliminación fueron aquellos pacientes que fueron transferidos a otro hospital, o caso descartado de tosferina.

Se revisaron los expedientes de los pacientes ingresados con diagnóstico probable de tos ferina en los periodos ya anteriormente descritos, se vaciaron los datos en la hoja de recolección de datos (Ver anexo No. 1) y posteriormente se capturan en el programa de Microsoft Office Excel 2007, para posteriormente realizar el análisis estadístico.

Resultados

Se incluyeron 44 pacientes en el presente estudio en el periodo comprendido de Diciembre de 2008 hasta Septiembre de 2009, los cuales tuvieron resultado de cultivo positivo para *Bordetella pertussis*, o que tuvieron resultado negativo pero con datos clínicos y de laboratorio sugerentes de tos ferina (tosferina clínica).

De los cuales 44 pacientes hubo necesidad de eliminar a 3, 2 que fueron referidos a otros hospitales y 1 paciente que fue visto por medio de la consulta externa de pediatría, quedando un total de 41 pacientes. De los cuales 21 (51%) corresponden al sexo masculino y 20 (49%) del sexo femenino.

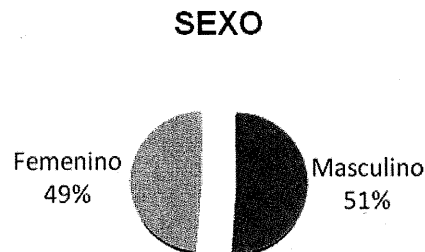


Fig. 1

Se puede observar que los pacientes son residentes en su mayoría al municipio de Hermosillo, siendo 30 (73%) niños, y en orden decreciente Nogales con 4 (9%) pacientes, 2 pacientes provenían de Puerto Peñasco y otros 2 de Caborca

respectivamente (2%). Sonoyta, Cananea y Magdalena de Kino enviaron solamente un paciente (2%).

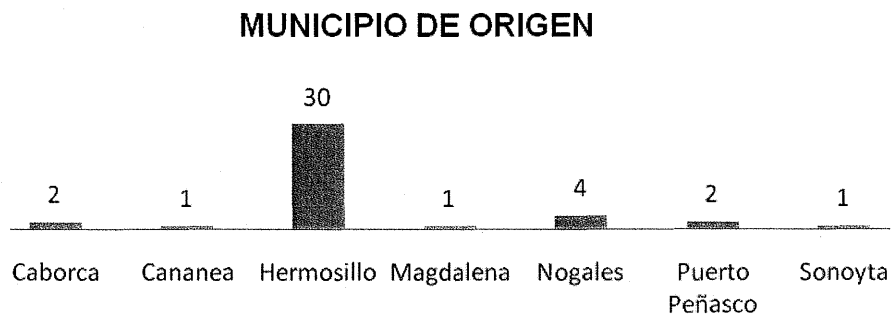


Fig. 2

Las edades de presentación oscilaron entre los 18 días de nacido hasta los 10 meses, con un promedio de presentación a los 2.7 meses.

Recién Nacido	6
1 a 2 meses	18
3 a 5 meses	12
6 a 8 meses	4
9 a 10 meses	1

Tabla 1

Al momento de su ingreso se les dio diagnóstico de síndrome coqueluchoide a 33 (80%) pacientes, neumonía 5 (12%) pacientes, bronquiolitis 2 (4%), y neumonía por aspiración 1 (2%).

Sobre el esquema de vacunación 29 (70%) no habían recibido ninguna vacuna, 1 dosis 7 (17%) pacientes, 2 dosis 3 (7%) pacientes, 3 dosis 2 (4%) pacientes.

Se buscó la edad del padre del menor los cuales oscilan entre los 17 y 40 años, obteniendo un promedio de 27 años. En cambio la edad de la madre fue menor con un promedio de 21 años, teniendo rangos desde los 16-41 años.

Se buscó intencionadamente en los expedientes de los pacientes incluidos en el estudio sobre si había antecedente de algún familiar con infección de vías respiratorias, y solo hubo un registro de un padre con tos que corresponde al 2%, el resto no se encontró ningún dato. No se interrogó directamente sobre si los padres habían recibido esquema de vacunas.

Sobre el tiempo de evolución en días hubo quienes presentaron cuadro clínico desde 30 días antes del ingreso al hospital, hasta un día previo, con un promedio de 8 días; no existiendo correlación entre el tiempo de evolución y la mortalidad de los pacientes.

Ya hablando sobre el cuadro clínico presentaron tos quintosa 32 (78%) pacientes, y 9 (21%) pacientes no. (Ver tabla 2)

Un total de 9 (21%) niños tuvieron apnea como síntoma, y 32 (78%) no lo presentaron, presentándose principalmente en niños menores de 4 meses.

Fueron un total de 23 (56%) pacientes los que presentaron fiebre, y 18 (43%) no se documentó.

Sabemos que el estridor laríngeo no es un signo característico en lactantes y se confirma ya que 5 pacientes de los 41 (12%) presentaron estridor laríngeo y 36 (87%) pacientes no presentaron.

Se reportó cianosis en alrededor de 35 (86%) pacientes, y 6 (14%) no lo presentaron.

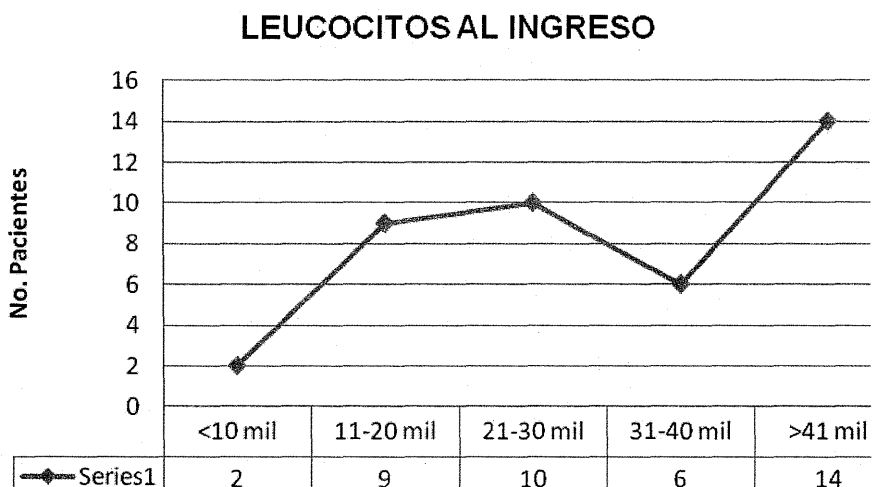
Un solo paciente tuvo bradicardia como signo (2%). Al momento de su ingreso al hospital 24 (58%) pacientes no tuvieron datos de dificultad respiratoria, y 22% tuvieron un Silverman Anderson de 2-3. El resto de los pacientes no se documentó si presentaron o no dificultad respiratoria.

SINTOMATOLOGIA MAS FRECUENTE	
Cianosis	86%
Tos quintosa	78%
Fiebre	43%
Dificultad respiratoria	22%
Apnea	21%
Estridor Laríngeo	12%
Bradicardia	2%

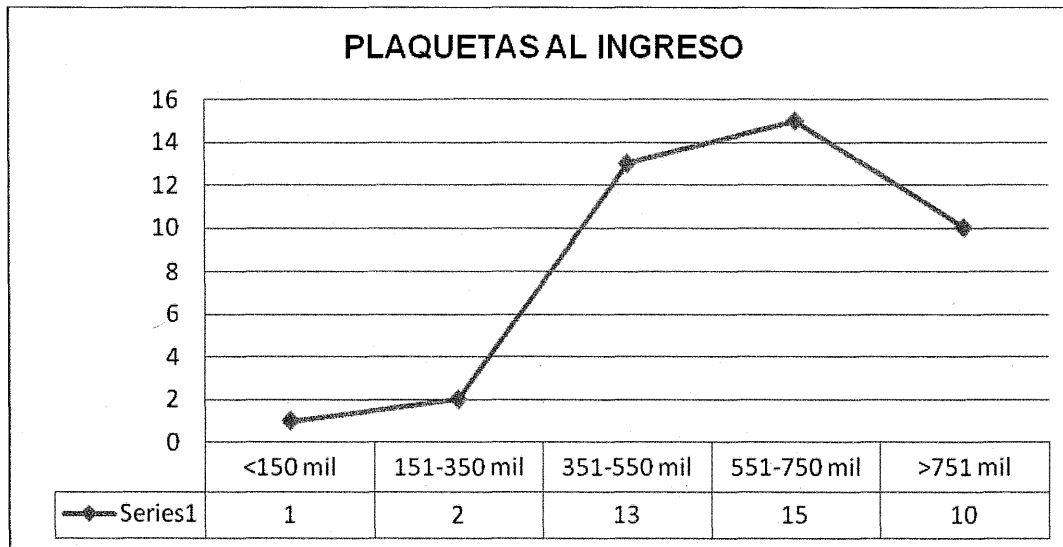
Tabla 2

La presencia de leucocitosis al ingreso con predominio de linfocitos si se relaciona como factor de mal pronóstico (p 0.02 y 0.0001 respectivamente), con un

promedio al ingreso de 38,500 leucocitos y 60% de linfocitos, la cifra de leucocitos más alta registrada fue de 134,000 con una sola dosis de vacunación ya que tenía 3 meses de edad y falleció, tuvo cultivo negativo para Bordetella.



La media de plaquetas al ingreso fue de 623 mil, solo 2 pacientes presentaron plaquetas dentro del rango normal, el resto presento plaquetosis, y 1 solo paciente plaquetopenia leve de 133mil.



La hemoglobina y el tiempo parcial de tromboplastina (TTP) no influyeron en la evolución de la enfermedad. Mientras que el tiempo de protrombina si se observó que influye como factor de mal pronóstico ya que se vio alterado en la mayoría de los casos en que se observaron las defunciones

La velocidad de sedimentación globular y los niveles de procalcitonina tampoco influyeron como factor de mal pronóstico ya que el 50% de los pacientes presentaron una PCT negativa a su llegada al hospital. El nivel más alto de procalcitonina fue de 289 y dicho paciente fue egresado por mejoría. Hablando sobre el cultivo de Bordetella, de los 41 pacientes solo 18 (44%) obtuvieron resultado positivo, en 17 (41%) fue negativo, y 6 pacientes (15%) no se logró tomar la muestra. Algunos de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico previa a su ingreso predominando como terapia empírica el betalactámico en 13 pacientes (32%), solo 2 tenían macrólido (5%) 6 pacientes (14%) recibieron otro tipo de tratamiento no especificado y 20 pacientes (49%) no tenían tratamiento. Ya una vez hospitalizados los pacientes en su mayoría se inició farmacoterapia

con claritromicina en 37 pacientes (90%), solamente 1 con eritromicina (2%), y 3 (7%) ningún tipo de antibiótico.

Se observó que aparte del tratamiento con macrólidos también recibieron betalactámicos en 56% de los casos se utilizó amoxicilina (23 pacientes), 8 pacientes (19%) recibieron tratamiento con ceftriaxona (86%) o cefotaxime (14%) y 10 pacientes no recibieron ningún betalactámico (25%). En el 90% de los casos se utilizó salbutamol como broncodilatador en un solo paciente se utilizó aminofilina, el resto no se utilizó broncodilatador. En su gran mayoría se utilizó benzonatato como tratamiento para la tos quintosa (36 pacientes=87%). La hidrocortisona se usó en 6 pacientes (14%) y fue utilizada más bien como tratamiento para choque séptico. 17 pacientes (41%) recibieron terapia con budesonide, 1 con prednisolona (2%), y 17 niños (41%) no recibieron tratamiento con esteroide. La inmunoglobulina inespecífica fue utilizada en 24 pacientes (58%), y 17 no (42%). 10 pacientes (24%) hubo la necesidad de transfundir paquete globular ya que presentaron un hematocrito bajo y requerían de apoyo con oxígeno.

Solo en 1 paciente se logró realizar exanguineotransfusión ya que presentó hiperleucocitosis importante, sin embargo el paciente falleció por causas ajenas a dicho procedimiento. Se observó un promedio de estancia hospitalaria de 7 días, con un rango variable desde 1 hasta 65 días.

De los pacientes estudiados la minoría presentó alguna comorbilidad destacando el reflujo gastroesofágico y las infecciones intrahospitalarias (7%

respectivamente). De los 41 pacientes, 35 (85%) fueron egresados por mejoría del hospital y hubo 6 defunciones correspondiendo al 15%.

Discusión

La tos ferina es una enfermedad aguda, altamente contagiosa caracterizada por accesos de tos paroxística. Causada por *Bordetella pertussis*, bacilo Gram negativo, muy pequeño, inmóvil, encapsulado y difícil de cultivar en el exudado de las vías respiratorias altas. Es una enfermedad que a pesar de la implementación de los esquemas de vacunación aun no se ha podido erradicar del todo, por lo tanto se considera un problema de salud pública importante. Se ha visto un aumento en la incidencia en los últimos años principalmente en los adultos jóvenes quienes podrían fungir como portadores asintomáticos o presentar una enfermedad atípica, ya que disminuye la eficacia de la vacuna de 4 a 14 años posterior a que terminaron el esquema; afecta a los lactantes menores en su mayoría, ya que cuentan con inmunización ausente o parcial además de disminuir los anticuerpos maternos conforme pasa el tiempo.

Se ha asociado de manera importante el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), ya que una de las manifestaciones en los lactantes menores es la apnea. Se han hecho varios estudios post-mórtem en los pacientes con SMSL siendo en un porcentaje muy considerable positivos para *Bordetella pertussis*. En el presente estudio se documentó únicamente en un 21% predominando en menores de 4 meses.

Sobre los factores de mal pronóstico asociados en la literatura con respecto a nuestro estudio se encontró evidencia muy compatible, como la edad del paciente menor a 6 meses, con inmunización deficiente, leucocitosis incluso hiperleucocitosis, datos de neumonía e hipertensión pulmonar refractaria.

En nuestro estudio fueron seleccionados 41 pacientes los cuales tuvieron resultado de cultivo positivo para tos ferina o por asociación epidemiológica. No se encontró un predominio por sexo, la mayor parte de los pacientes fueron residentes de la ciudad de Hermosillo, presentándose en niños menores de 10 meses de edad, con predominio a los 2 meses donde todavía no se recibía la primera dosis de la vacuna DPT. A su llegada al hospital se sospechó en el diagnóstico de coqueluche en la mayor parte de los pacientes. La mayoría de los padres de los menores son jóvenes adultos e incluso adolescentes, resultando 1 padre y 2 en madres con diagnóstico positivo en el cultivo para tos ferina. No se encontró correlación alguna entre tiempo de evolución en días y mortalidad de los pacientes.

El cuadro clínico que fue encontrado principalmente se caracteriza con: tos paroxística, cianosis, fiebre y grados variables de dificultad respiratoria y apnea. Con menor frecuencia estridor laríngeo y bradicardia.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio predomina la leucocitosis, en nuestro estudio no se encontró una gran diferencia entre linfocitosis y neutrofilia, sin embargo en la literatura se suele comentar linfocitosis. No se les realizaron pruebas de coagulación a todos los pacientes, pero a quienes si se le tomó dicho

estudio resultó con alteración en el tiempo de protrombina. No existe correlación alguna sobre los niveles de velocidad de sedimentación globular y procalcitonina al ingreso con la evolución tórpida de los pacientes. A su vez como tampoco la hemoglobina y plaquetas tampoco influyeron.

El tratamiento más utilizado en nuestro hospital fue la claritromicina ya que eritromicina solo se documentó en 1 paciente y 3 no tuvieron ningún tipo de antibiótico aun a pesar de la sospecha del cuadro de coqueluche. Se utilizó inmunoglobulina inespecífica en más de la mitad de los pacientes y se observó que 4 de los 6 pacientes que fallecieron no se les administró.

Se implementó como tratamiento para la hiperleucocitosis el realizar exanguineotransfusión ya que existen varios estudios donde se reporta que al realizar dicho procedimiento hay mejoría en el estado clínico del paciente, mas sin embargo en nuestra experiencia se utilizó en un solo paciente por presentar unos leucocitos de 134 mil, el paciente fallece por la gravedad de su cuadro infeccioso.

El promedio de estancia hospitalaria fue de una semana, pero con un rango variable desde 1 día hasta 65, ya que varios pacientes requirieron de cuidados intensivos. También se buscó si el paciente presentaba alguna comorbilidad, siendo la más frecuente reflujo gastroesofágico, así como infecciones nosocomiales, y en orden decreciente diarrea y desnutrición.

Conclusiones

Al final de esta tesis podemos concluir que es necesario tener medidas preventivas, tales como la vacunación. Insistir en el primer nivel de atención sobre la necesidad de vacunar a todos los niños, y que es muy necesario también el uso de vacunas en adolescentes y adultos jóvenes tal como ya se está implementando en algunos países por que se ha visto que se vuelven los principales portadores de la bacteria *Bordetella pertussis* al descender en ellos los niveles de anticuerpos protectores y si bien no enferman o su cuadro es muy leve si sirven como medios de transmisión de la infección.

También nos pudimos dar cuenta que no existe una relación entre el tiempo de evolución y la presencia de complicaciones y muerte de los pacientes, si no que más bien radica en la evolución clínica y requiere de una monitorización de los análisis de laboratorio y que ante la sospecha de un síndrome coqueluchoide es necesario iniciar tratamiento antibiótico inmediato lo que ayuda a acortar el tiempo de estado pero también a mejorar la evolución del paciente, sin olvidar las medidas de soporte y de manejo de las complicaciones como es la hiperleucocitosis que da como consecuencia émbolos leucocitarios e hipertensión pulmonar secundaria y que amerita medidas urgentes de manejo ya que pone en peligro la vida del paciente.

Tenemos en contra la manera de cómo realizar el diagnóstico definitivo, ya que no existen pruebas confirmatorias más sofisticadas tales como la PCR, solo tenemos como recurso el cultivo el cual no siempre se ha llevado a cabo. Realizar la prueba tanto al menor como a sus padres es de vital importancia, ya que en este estudio se detectaron 3 padres de familia con cultivo positivo y los pacientes tienen resultados negativos.

Dentro de los factores de mal pronóstico asociados se encontró la presencia de un esquema de vacunación nulo o deficiente, edad menor de 6 meses, leucocitosis al ingreso con linfocitosis o neutrofilia.

Los lactantes menores presentan un cuadro atípico de tos ferina, ya que no presentan estridor laríngeo, o pudiera ser que como única manifestación presentan periodos de apnea, se recomienda se sospeche de tos ferina ante la presencia de leucocitosis, bronconeumonía o datos de hipertensión pulmonar.

Por último se recomienda la quimioprofilaxis de los contactos del caso índice y la vacunación, sobre todo en convivientes asintomáticos, niños de guardería con esquema de inmunización incompleta, lactantes menores de 12 meses, mujeres embarazadas en el tercer trimestre del embarazo y personas con enfermedad de base que pudieran tener un riesgo especial para tos ferina, todo esto debido al retraso habitual para realizar el diagnóstico.

Bibliografía

1. Moreno-Perez David, Baquero-Artiguo Fernando, Gonzalo-de-Liria Carlos, Cilleruelo-Ortega Maria. Tos ferina. Asociacion Española de Pediatría. 2008. Disponible en: www-aeped.es/protocolos/.
2. Donoso A, Diaz F. Coqueluche Grave: Puesta al día. Disponible en [Http: www.neumologia-pediatrica.cl](http://www.neumologia-pediatrica.cl)
3. Gonzalez-Hachero J. Diagnostico y tratamiento de la Tosferina. Vox Paediatrica.1999; 1(2): 135-138.
4. Romano MI. Weber MD, Weiise ME, Siu BJ. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis and pulmonary Hypertension: Improvement in oxygenation after double volumen Exchange. Disponible en [Http: //www.pediatrics.org/cgi/content/full/116/2/e26.4](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/116/2/e26.4)
5. Paddock CD. Sanden GN; Chery JD, Gal AA; Langsteon C; Tatti KM, Wu KH, Goldsmith CS; Greer PW; Montage JL; Eliason MT; Hofman RC; Guarner J; Shieh WJ; Zeki SR. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella Pertussis infection in infants. Clinical on the pathogenesis of pertussis Infectious in infants. Clinical infectious diseases. 2008;47:328-338.
6. Watanabe M, Connelly B, A. Weiss A. Characterization of Serological Responses to Pertussis. Clinical and Vaccine Immunology, Mar. 2006, p. 341-348.
7. Hewlett E.L. A commentary on the pathogenesis of pertussis. Clinical infectious diseases. 1999; 28(2): s94-98.

8. Mooi FR, Van LI, Van GM, He Q, Bart MI, Hevuelman KJ, de Gveet SC, Diavatopoulos D, Teunis P, Nagelkerke N, Mertsola J. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerging Infectious Diseases*. 2009; 15(8) 1206-1213. Disponible en: www.cdc.gov/eid.
9. Namachivayam P, Shimizu K, Butt W. Pertussis: Severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007 Vol. 8, No 3: 207-211.
10. Mikelova L, Halperin S, MD; Scheifele D, MD; Smith B PHD; Ford-Jones E, MD; Vaudry W, MD; Jadavji T, MD; Law B, MD; Moore D, MD. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003; 143:576-81.
11. Bamberger E, Srugo I. What is new in Pertussis?. *Eur J Pediatr* (2008) 167: 133-139.
12. Donoso A, Camacho J, Cruces P, Kong J. Exanguineotransfusion como tratamiento para la coqueluche grave. *Rev Chil Pediatr*
13. Cruces P, Gonzalez M, Maldonado B, Cruces K. Coqueluche grave con hipertensión pulmonar tratado con exanguineotransfusion. *Rev Chil Pediatr* 76(s); 513-517, 2005.
14. Marchant C, MD; Edwards K, MD. Overview of Pertussis, Focus on Epidemiology, Sources of Infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: s 103-107.

15. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatric Respiratory Reviews* (2008) 9, 201-212.
16. Gregory; Pertussis: A disease affecting all ages. *American Family Physician*. 2006; 74(3):420-426.
17. Editorial. Critical pertussis may model organ failure in critical illness and injury. *Pediatr Crit Care Med* 2007 Vol.8, No 3.
18. Heininger U, Kleeman W, Cherry J. A controlled study of the relationship between *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics* 2004; 114, e9-e15. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/1/e9>
19. Donoso A, Ramirez M, Leon J, Rojas G, Valverde C, Oberpaur B, Ares R. Coqueluche: una causa de hipertensión pulmonar fatal. *Rev Chil Infect* (2002);19(4): 226-230.
20. Langley J, Halperin S, Boucher F, Smith B. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004; 114:96-101. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/1/e96>
21. Grzeszczak M, MD; Churchwell K, MD; Edwards K, MD; Pietsch J, MD. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006 Vol. 7. No 6.
22. Tozzi A, Pastore L, Ciofi-degli-Atti M, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ* 2005; 172(4):509-15.

23. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection?. *Intensive Care Med* (2000) 26: 1512-1514.
24. Montoya A., Experiencia del syndrome coqueluchoide en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Enero 1996 a Diciembre 2001.

Anexos

Anexo 1

Hoja de captura de datos

Nombre _____ Edad _____ Expediente _____

Municipio de origen _____ Dx Ingreso _____

Status vacunal niño: () 1 dosis () 2 dosis () 3 dosis

Edad Padre _____ Status vacunal Padre: () 1 dosis () 2 dosis () 3 dosis

Edad Madre _____ Status vacunal Madre: () 1 dosis () 2 dosis () 3 dosis

Exposición previa : () si () No

Tiempo de Evolución:

Cuadro clínico

Laboratorio

Leucocitos ingreso	
Leucocitos Max	
Leucocitos min	
Plaquetas ingreso	
Plaquetas max	
Plaquetas min	
Linfocitos max	
Linfocitos min	
TP-TTP	
VSG	
PCT	
Cultivo BG	

Tx previo: () Macrólido () Betalactámico Otros: _____

Tx Hospitalario:

Betalactámico	
Macrólido	
Broncodilatador	
Benzonatato	
Esteroides	
Ig inespecífica	
Transfusión	
Exangineotransfusión	

Radiología: () Infiltrado Intestinal () Corazón peludo () Neumonía media

EIH: _____ Comorbilidad: () Diarrea () ERGE () Infección Intrahospitalaria

Condiciones al egreso: () Traslado a otro hospital () Finado () Mejoría

Aislamiento: () Bordetella P () Haemophilus influenzae () Otros Especificar: _____